

Возможности современной противовирусной терапии хронической HCV-инфекции у реципиентов почечного трансплантата

М.Л. Зубкин^{1,5}, И.Г. Ким^{1,2}, О.С. Аришева³, Н.А. Томилина^{2,4}, В.И. Червинко⁵,
Е.С. Столяревич^{2,4}, Л.Ю. Артюхина², И.В. Островская², Н.Ф. Фролова²,
Т.А. Семенов⁶, Е.В. Крюков⁷

- ¹ ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, ул. Адмирала Макарова 10, Москва, Россия
- ² ГБУЗ "ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", 123182, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия
- ³ ФГАОУВО "Российский университет дружбы народов", 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия
- ⁴ ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия
- ⁵ Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 107392, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Москва, Россия
- ⁶ ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России, 123098, ул. Гамалеи, д. 18, Москва, Россия
- ⁷ ФГБУ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 105229, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Россия

Antiviral therapy of chronic HCV infection in kidney transplant recipients

M.L. Zubkin^{1,5}, I.G. Kim^{1,2}, O.S. Arisheva³, N.A. Tomilina^{2,4}, V.I. Chervinko⁵, E.S. Stolyarevich^{2,4},
L.Y. Artyuhina², I.V. Ostrovskaya², N.F. Frolova², T.A. Semenenko⁶, E.V. Kryukov⁷

- ¹ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov Str., 125212, Moscow, Russian Federation
- ² Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russian Federation
- ³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation
- ⁴ RUDN University, 6 Miklouho-Maklaya Str, 117198, Moscow, Russian Federation
- ⁵ The Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 7 Malaya Cherkizovskaya Str., 107392, Moscow, Russian Federation
- ⁶ N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology, 18 Gamaleya Str., 123098, Moscow, Russian Federation
- ⁷ N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospital'naya Sq, 105229, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: трансплантация почки, хроническая HCV-инфекция, противовирусная терапия

Резюме

Хроническая HCV-инфекция является серьезной проблемой трансплантации почки, ограничивающей эффективность этой операции.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия (ППВД) у реципиентов почечного трансплантата (РПТ) с хронической HCV-инфекцией.

Адрес для переписки: Зубкин Михаил Леонидович
e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Corresponding author: Mikhail L. Zubkin
e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Материалы и методы. В исследование включено 24 РПТ с хроническим гепатитом С в возрасте $51,5 \pm 10,2$ лет (75% мужчин). Длительность пост-трансплантационного периода к началу противовирусной терапии (ПВТ) достигала $6,4 \pm 5,7$ лет. СКФ составляла $58,9 \pm 18,9$ мл/мин/1,73 м² (у всех – выше 30 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ), протеинурия не превышала 0,18 (0,1;0,5) г/сут. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия включала преднизолон, микофенолаты и ингибиторы кальциневрина (ИКН: Так 16/ЦиА 8). Длительность HCV-инфекции от момента ее диагностики до начала ПВТ составила $10,4 \pm 7,3$ лет. В исследуемой группе преобладал 1b генотип HCV (у 50% больных), вирусная нагрузка достигала $1,3 \times 10^6$ ($6,8 \times 10^4$; $8,1 \times 10^6$). У половины больных выявлялся умеренный (F2) или выраженный (F3) фиброз, у 8,3% пациентов был диагностирован цирроз печени (F4 по шкале METAVIR). 5 пациентов получали софосбувир (SOF) 400 мг/сут в комбинации с даклатасвиром (DCV) 60 мг/сут и рибавирином (RBV) 15 мг/кг/сут (12 нед.), 14 больных – SOF+DCV (12 нед.), еще 5 человек – SOF+RBV (24 нед.). Длительность наблюдения после окончания терапии составила $22,8 \pm 10,2$ мес.

Результаты. Через $8,3 \pm 3,4$ недели после начала ПВТ у всех РПТ была достигнута авиремия, сопровождавшаяся достоверным снижением уровней АЛТ ($p < 0,0001$) и АСТ ($p < 0,001$). Устойчивый вирусологический ответ через 12 и 24 недели после окончания лечения констатирован в 100% случаев. Степень фиброза печени регрессировала с $11,7 \pm 5,1$ кПа до $7,1 \pm 2,7$ кПа, $p < 0,001$. На фоне ПВТ у 2/3 больных наблюдалось снижение концентраций ИКН в крови: ЦиА – с $111,3 \pm 29,9$ до $88,4 \pm 25,4$ нг/мл ($p < 0,027$) и Так – с $7,5 \pm 1,3$ до $5,3 \pm 1,5$ нг/мл ($p < 0,001$), что потребовало повышения доз препаратов.

Функция почечного трансплантата и уровень протеинурии оставались стабильными. Серьезные нежелательные явления (НЯ), за исключением эпизода острого отторжения, не наблюдались.

Выводы. ПППД эффективны и безопасны у РПТ с ХГС. Высокая вероятность снижения концентраций ИКН в процессе лечения требует тщательного их мониторинга во избежание дисфункции почечного трансплантата.

Abstract

Chronic HCV infection is a serious problem of kidney transplantation, limiting the effectiveness of this operation.

Aim: to evaluate the efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy (DAAT) in kidney graft recipients (KGR) with chronic hepatitis C (CHC).

Methods: the study included 24 KGR with CHC who underwent DAAT. The mean age was 51.5 ± 10.2 years (men 75%). The duration of post-transplant period at the beginning of therapy was 6.4 ± 5.7 years, duration of HCV infection was 10.4 ± 7.3 years. GFR was 58.9 ± 18.9 ml/min/1.73 m² (all above 30 ml/min/1.73 m² by CKD-EPI). 50% of KGR had 1b genotype HCV. Level of HCV RNA reached 1.3×10^6 (6.8×10^4 ; 8.1×10^6) IU/ml. Half of the patients had F2 or F3 stage of fibrosis, liver cirrhosis (F4 on the METAVIR scale) was diagnosed in 8.3% of recipients. 5 patients received SOF 400 mg/day with DCV 60 mg/day and 15 mg/kg/day of RBV for 12 weeks, 14 patients received SOF+DCV for 12 weeks, and 5 patients for 24 weeks. The duration of follow-up period after the end of the therapy was 22.8 ± 10.2 months.

Results: aviremia was achieved in 100% pts after 8.3 ± 3.4 weeks of DAAT. It was accompanied by a decrease in the levels of ALT ($p < 0.0001$) and AST ($p < 0.001$). Sustained virological response was observed in all patients after 12 and 24 weeks after the end of the therapy. The degree of liver fibrosis regressed from 11.7 ± 5.1 kPa to 7.1 ± 2.7 kPa ($p < 0,001$) at 12 weeks after the end of therapy. During of DAAT, 2/3 of patients had a decrease of blood level of CNI: Cs – from 111.3 ± 29.9 to 88.4 ± 25.4 ng/ml ($p < 0.027$), and Tac – from 7.5 ± 1.3 to 5.3 ± 1.5 ng/ml ($p < 0.001$).

Renal graft function remained stable, as well as the severity of proteinuria. There were no cases of serious complications of treatment, except for an episode of acute rejection.

Conclusion: direct-acting antiviral agents are effective and save in renal transplant recipients with chronic HCV infection. The probability of reducing of the blood levels of CNI during treatment requires careful monitoring to avoid renal graft dysfunction.

Key words: kidney transplantation, chronic HCV infection, antiviral therapy

Хроническая HCV-инфекция в условиях заместительной почечной терапии (ЗПТ) остается серьезной медико-социальной проблемой. В последние годы частота инфицирования больных, получающих ЗПТ, и в частности, реципиентов почечного

трансплантата (РПТ) неуклонно снижается, однако остается еще достаточно высокой, особенно в странах с низким уровнем социально-экономического развития. Известно, что хроническая HCV-инфекция ухудшает результаты трансплантации почки (ТП).

Это обусловлено не только повышением риска смерти РПТ, но и сокращения сроков функционирования трансплантатов [1, 2].

Причинами, ограничивающими выживаемость больных, могут быть как "печеночные" осложнения HCV-инфекции, такие как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и особо тяжелое из них в форме фиброзирующего холестатического гепатита, так и ее "внепеченочные" проявления в виде сахарного диабета, инфекций и лимфопролиферативных заболеваний. В свою очередь, возрастающая частота потерь трансплантатов в условиях персистирующей виремии бывает следствием развития мембрано-пролиферативного гломерулонефрита (рецидива или *de novo*), либо патологии пересаженной почки, вызванной специфическими иммунологическими механизмами [3].

Таким образом, для РПТ с хроническим гепатитом С (ХГС), элиминация вируса является важным фактором, определяющим долгосрочный прогноз. До недавнего времени противовирусная терапия (ПВТ) интерферон-содержащими режимами, широко применявшимися в общей популяции больных ХГС, не могла быть использована у РПТ из-за высокого риска развития необратимой дисфункции и потери трансплантата. Внедрение в клиническую практику современных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) открыло новую эру в лечении ХГС. Однако опыт применения этих препаратов у РПТ в мире относительно невелик, а в России практически отсутствует.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения ПППД у РПТ с хронической HCV-инфекцией.

Материалы и методы

В исследование включено 24 РПТ с ХГС в возрасте 51,5±10,2 лет (75% мужчин). Структура заболеваний, приведших к развитию терминальной стадии хронической болезни почек, представлена в Таблице 1. Длительность HCV-инфекции от момента ее диагностики до начала ПВТ составила 10,4±7,3 лет.

О клинической активности ХГС судили по степени повышения уровня трансаминаз в крови (Табл. 2). Низкая активность (АЛТ <100 Ед/л) наблюдалась более, чем у половины (54,2%) РПТ, а умеренная и высокая (АЛТ >100 Ед/л) – у 45,8%. Вирусная нагрузка в исследуемой группе достигала 1,3×10⁶ (6,8×10⁴; 8,1×10⁶) МЕ/мл (Табл. 3); ее высокий уровень (>8,0×10⁶ МЕ/мл) определялся почти у 2/3 больных. Среди пациентов преобладал 1b генотип, который был обнаружен в 50% случаев (Табл. 3). У 41,7% РПТ отсутствовали признаки фиброза

Таблица 1 | Table 1

Структура заболеваний, приведших к развитию терминальной стадии хронической болезни почек
The causes of end-stage CKD

Нозология	Число больных
Хронический гломерулонефрит	8
Сахарный диабет	4
Хронический пиелонефрит	2
Поликистоз почек	3
Мочекаменная болезнь	1
Подагрическая нефропатия	1
Аномалия развития мочевой системы	1
Геморрагический васкулит	1
Нефропатия неясного генеза	3

Таблица 2 | Table 2

Характеристика больных в зависимости от степени клинической активности ХГС
Characteristics of patients depending on the degree of clinical activity of CHC

АЛТ, Ед/л	< 40	40-100	> 100-400	Среднее значение 122,2±96,8
Число больных	7	6	11	24

печени (F0-F1), у половины – определялся умеренный (F2) или выраженный (F3) фиброз, а у 8,3% пациентов был диагностирован цирроз печени (F4 по шкале METAVIR) (Табл. 3).

Длительность посттрансплантационного периода к началу ПВТ достигала 6,4±5,7 лет. Средний уровень креатинина плазмы крови составил 132,2±38,9 мкмоль/л, а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 58,9±18,9 мл/мин/1,73 м² (по СКД-ЕРІ) и во всех случаях превышала 30 мл/мин/1,73 м². Уровень протеинурии был умеренным и составлял 0,18 (0,1;0,5) г/сут.

Все РПТ получали софосбувир (SOF)-содержащие режимы противовирусной терапии ХГС (Рис. 1). 14 из них – SOF 400 мг/сут в комбинации с даклатасвиром (DCV) 60 мг/сут. 5 больным SOF с DCV назначался в сочетании с рибавирином (RBV) в дозе 15 мг/кг/сут. Продолжительность лечения

Таблица 3 | Table 3

Показатели активности и стадии ХГС
The criteria of activity and stage of CHC

Вирусная нагрузка, МЕ/мл	< 4×10 ⁵	4-8×10 ⁵	> 8×10 ⁵	Медиана 1,3×10 ⁶ (6,8×10 ⁴ ; 8,1×10 ⁶)
Число больных, n	8	1	15	24
Генотип HCV	1a	1b	2	3
Число больных, n	2	12	1	9
Стадия фиброза по шкале METAVIR	F0-F1	F1-F2; F2	F2-F3; F3	F3-F4; F4
Число больных, n	10	6	6	2

в этих группах составила 12 нед. Еще 5 пациентам проводилась терапия SOF с RBV в течение 24 недель. Длительность наблюдения после окончания терапии составила $22,8 \pm 10,2$ мес.

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия включала преднизолон, препараты микофеноловой кислоты и ингибиторы кальциневрина (такролимус – у 16, циклоспорин – у 8 РПГ). Об адекватности иммуносупрессии судили по концентрации ингибиторов кальциневрина (ИКН) в крови. Функцию трансплантата оценивали по СКФ и по уровню креатинина в плазме крови (Pcr), за нормальный показатель которого принимали значения, не превышавшие 130 мкмоль/л. О протеинурии судили по суточной экскреции белка. Нормальной считали потерю белка менее 0,3 г/сут. У 23 из 24 больных в разные сроки после операции в связи с дисфункцией трансплантата выполнялась пункционная биопсия почки. Морфологическая верификация диагноза представлена в Таблице 4. Уровень РНК HCV в плазме определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, используя Cobas TaqMan. Выраженность виремии оценивали в процессе лечения через 4, 8 или 12 недель, а также после окончания ПВТ через 12 и 24 недели (чувствительность метода 10-15 МЕ/мл). О степени фиброза печени судили по результатам эластографии, полученным на фиброскане Tusch 506. Градация стадий фиброза проводилась в соответствии с рекомендациями фирмы

Таблица 4 | Table 4

Характер повреждения почечного трансплантата (по данным пункционной биопсии)
The nature of the damage to the kidney graft (according to biopsy)

Морфологические данные	Число больных
Острое отторжение	6
Хроническое отторжение	4
Токсичность ИКН	3
Хроническая трансплантационная нефропатия	5
IgA-нефропатия	2
Мембранопролиферативный гломерулонефрит	1
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	1
Ишемическая нефропатия	1

изготовителя [4]. У 8 РПГ с продвинутым фиброзом печени к началу ПВТ оценивалась динамика степени его выраженности в разные сроки после окончания лечения. Непрерывные переменные представлены в виде средних/медианы значений. Их сравнения выполнялись с помощью Т-критерия или непараметрических тестов. Категориальные переменные выражались числом или процентом и их различия оценивались методом χ^2 . При сравнении переменных значимыми считали различия при $p < 0,05$. При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

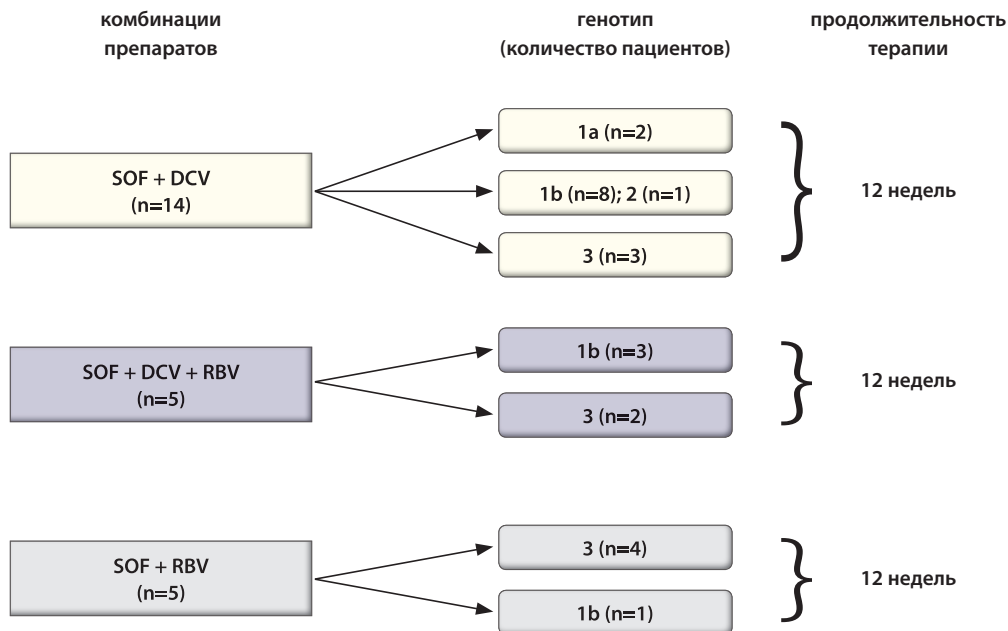


Рис. 1. Режимы противовирусной терапии
SOF – софосбувир, DCV – даклатасвир, RBV – рибавирин

Fig. 1. Antiviral therapy options
SOF – sofosbuvir, DCV – daklatasvir, RBV – ribavirin

Результаты

Лечение ХГС у РПГ современными противовирусными препаратами позволило добиться быстрого и статистически достоверного снижения активности печеночных энзимов (Табл. 5). Уже через 6 недель после начала ПВТ уровень АЛТ уменьшился с $122,2 \pm 96,8$ до $27,1 \pm 25,6$ Ед/л ($p < 0,0001$), а АСТ с $91,3 \pm 72,4$ до $21,6 \pm 7,6$ Ед/л ($p < 0,001$) с нормализацией этих показателей к концу лечения у всех пациентов.

Через $8,3 \pm 3,4$ недели после начала ПВТ у всех реципиентов была констатирована элиминация HCV. Достигнутая авиремия сохранялась через 12 и 24 недели после окончания противовирусной терапии, что позволило констатировать устойчивый вирусологический ответ (УВО).

В результате проведенного лечения была отмечена позитивная динамика показателей эластографии печени ($11,7 \pm 5,1$ кПа до начала и $7,1 \pm 2,7$ кПа после окончания ПВТ, $p < 0,001$), свидетельствующая о возможном уменьшении выраженности фиброза.

Важной особенностью лечения ПППД у РПГ было уменьшение концентраций ИКН в крови у значительной части больных (66,6%), выявлявшиеся уже на ранних сроках терапии (Табл. 6). Через $4,7 \pm 2,7$ недель после начала приема противовирусных препаратов, уровень циклоспорина (ЦиА)

снижился с $111,3 \pm 29,9$ до $88,4 \pm 25,4$ нг/мл ($p < 0,027$), а такролимуса (Так) – с $7,5 \pm 1,3$ до $5,3 \pm 1,5$ нг/мл ($p < 0,001$). Это потребовало повышения дозы ЦиА – с $177,9 \pm 58,4$ до $217,9 \pm 53,5$ мг/сут ($p < 0,002$), а Так – с $4,3 \pm 1,7$ до $5,1 \pm 1,9$ мг/сут ($p < 0,002$).

У одного из РПГ на фоне снижения уровня Так в крови развилось острое обратимое отторжение. У остальных больных функция почечного трансплантата за время лечения оставалась стабильной (Табл. 7). У 2 пациентов через 13 мес и 15 мес после завершения ПВТ наблюдалась прогрессирующая дисфункция ПТ: у 1 – в исходе мембранопротрофирующего гломерулонефрита, а у другого – вследствие тяжелого обструктивного пиелонефрита. При этом связь рецидива терминальной стадии почечной недостаточности с ПВТ отсутствовала.

Не удалось обнаружить статистически значимых изменений в суточной протеинурии, которая составила $0,18$ ($0,1; 0,5$) г/сут. на момент начала ПВТ и $0,14$ ($0,1; 0,6$) г/сут к концу наблюдения ($p < 0,14$). У 3 из 24 больных (12,5%) за указанный период отмечалось нарастание уровня протеинурии, тогда как у 4 РПГ (16,7%) – ее снижение. При этом у тех и других исходный уровень белка в моче превышал $0,5$ г/сут. В то же время, более чем у 2/3 (17 из 24) больных суточная экскреция белка в динамике не менялась.

Принимая во внимание особенности фармакокинетики ИКН, а также данные литературы об от-

Таблица 5 | Table 5

Динамика показателей активности печеночных энзимов
Dynamics of liver enzyme activity

	К началу лечения	На фоне лечения (4-6 нед.)	На момент окончания лечения	Через 12 недель после завершения лечения	К концу наблюдения (22,8±10,2 мес)
АЛТ, Ед/л	122,2±96,8	27,1±25,6	18,7±9,1	16,9±8,2	16,6±7,9
АСТ, Ед/л	91,3±72,4	21,6±7,6	18,6±4,5	16,9±3,7	17,4±4,9

Таблица 6 | Table 6

Динамика концентраций и доз ингибиторов кальциневрина во время проведения ПВТ
Dynamics of levels and doses of calcineurin inhibitors during the DAAT

	К началу лечения	На фоне лечения (4-6 нед.)	На момент окончания лечения	Через 12 недель после завершения лечения	К концу наблюдения (22,8±10,2 мес)
Концентрация CsA, нг/мл	111,3±29,9*	88,4±25,4*	128,6±38,1	114,0±15,9	123,9±15,5
Доза CsA, мг/сут	177,9±58,4*	186,4±54,5	217,9±53,5*	212,1±62,1	213,6±59,9
Концентрация Так, нг/мл	7,5±1,3*	5,3±1,5*	6,2±1,4	6,8±1,1	6,7±0,6
Доза Так, мг/сут	4,3±1,7*	4,7±1,9	5,1±1,9*	5,8±2,1	5,5±2,4

* $p < 0,05$

Таблица 7 | Table 7

Динамика протеинурии и функции почечного трансплантата
Dynamics of proteinuria and kidney graft function

	К началу лечения	На фоне лечения (4-6 нед.)	На момент окончания лечения	Через 12 недель после завершения лечения	К концу наблюдения (22,8±10,2 мес)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58,9±18,9	57,8±22,5	57,9±22,1	60,3±22,9	60,3±25,2
Протеинурия, г/сут.	0,18 (0,1; 0,5)*	0,18 (0,1; 0,5)	0,14 (0,1; 0,4)	0,14 (0,1; 0,7)	0,14 (0,1; 0,6)*

* $p < 0,14$

существовании значимого лекарственного взаимодействия между этими препаратами и комбинацией SOF с DCV, изучили влияние клинической активности гепатита на метаболизм ЦиА и Так. Анализ связи между динамикой параметров ИКН и исходным уровнем АЛТ показал, что последний не коррелирует с уменьшением концентрации лекарственных препаратов в крови ($p < 0,38$), в частности, степень снижения ИКН более, чем на 30% от исходного уровня не зависела от степени снижения показателей АЛТ на фоне ПВТ ($\chi^2 = 0,76, p < 0,34$), точно также как и от величины вирусной нагрузки на момент начала ПВТ ($p < 0,68$). Следовательно, отсутствие вышеуказанной связи не позволяет утверждать, что усиление метаболизма ИКН вызвано восстановлением функции печени под влиянием лечения.

На фоне приема противовирусных препаратов снижение уровня гемоглобина (с $138,4 \pm 25,1$ г/л до $111,4 \pm 28,3$ г/л, $p < 0,005$) наблюдалось только у трети больных, которые получали комбинированную терапию с рибавирином. Применение софосбувир-содержащих режимов ПВТ не сопровождалось серьезными нежелательными явлениями, за исключением описанного выше эпизода острого обратимого отторжения.

Обсуждение

За последние годы в центрах гемодиализа и трансплантации предпринимаются энергичные и последовательные действия по уменьшению частоты инфицирования вирусом гепатита С больных, получающих ЗПТ. Тем не менее, по данным отдельных авторов, а также KDIGO, распространенность хронической HCV-инфекции в диализных центрах колеблется от 3,8-20% до максимально 50-76%, а частота инфицирования РПТ – от 1,8% до 46% [2, 5, 6, 7].

Общепризнано, что ХГС является прогностически неблагоприятным фактором отдаленных результатов трансплантации почки. По данным ретроспективного мета-анализа Fabrizi F. и соавт. (2005), у РПТ с ХГС в сравнении с неинфицированными пациентами не только возрастает риск летального исхода – RR 1,79 (95% CI, 1,57-2,03; $p = 0,0427$), но и риск утраты почечного трансплантата – RR 1,56 (95% CI, 1,35-1,80; $p = 0,0192$) [8]. Это подтверждается и анализом, выполненным с использованием многофакторной регрессионной модели, включавшей 1364 пары HCV-позитивных и HCV-негативных РПТ [9]. Было установлено, что летальные исходы связаны не только с развитием печеночной недостаточности (0,23% в год против 0% соответственно), но и с фатальными инфекционными осложнениями (HR, 1,64; 95% CI, 1,12-2,42). Также выяснилось, что у инфицированных РПТ повышался риск возвратной нефропатии с рецидивом почечной недостаточности – HR 2,00; 95% CI, 1,06-3,78. В связи с вышеизложенным,

необходимость противовирусной терапии после ТП сохраняет свою актуальность [10, 11, 12, 13, 14].

Как уже отмечалось выше, лечение хронической HCV-инфекции у РПТ до недавнего времени, оставалось нерешенной проблемой, связанной с недостаточной эффективностью, частотой и тяжестью нежелательных явлений, а также высоким риском развития необратимой дисфункции трансплантата в условиях применения интерферон-содержащих режимов ПВТ. Так, в исследовании F. Fabrizi и соавт. (2006) при такой терапии УВО был достигнут лишь у 18% больных [15]. Причем у 35% РПТ лечение прерывалось из-за серьезных осложнений, ведущим из которых (в 71,7% случаев) была дисфункция почечного трансплантата.

Положение радикально изменилось после внедрения в клиническую практику современных ПППД, которые, в отличие от интерферона, могут применяться у больных с продвинутыми стадиями заболеваний печени и почек, не повышая при этом риска обострения аутоиммунных заболеваний и отторжения трансплантированных органов. В то же время, в реальной клинической практике необходимо учитывать возможность межлекарственного взаимодействия ПППД с широким спектром медикаментов. В этом аспекте оптимальным противовирусным режимом у РПТ, получающих поддерживающую иммуносупрессивную терапию, признана комбинация софосбувира с ледипасвиром, велпатосвиром или даклатосвиром [16]. Все наблюдавшиеся нами пациенты получали SOF в сочетании с DCV и/или рибавирином. Как и в других исследованиях, у наших больных на фоне терапии было достигнуто быстрое снижение лабораторной активности гепатита с нормализацией уровня трансаминаз [17, 18, 19, 20]. Через $8,3 \pm 3,4$ недели после начала ПВТ у всех РПТ была достигнута элиминация вируса, так что через 12 и 24 нед. после ее окончания УВО составил 100%. По данным других авторов, частота УВО 12 колебалась в пределах 90-100% [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26].

Помимо снижения клинической активности гепатита, элиминация вируса у наших больных сопровождалась достоверным повышением эластичности паренхимы печени ($p < 0,001$), точно также, как и в исследовании M. Sabbatini и соавт. (2018) [17]. По данным этой группы авторов, медиана показателя эластографии у РПТ к концу лечения снижалась на 33% от исходного уровня ($p < 0,0001$). Однако следует подчеркнуть, что в соответствии с данными, полученными M. Persico, и соавт. (2017), у больных ХГС без хронического заболевания почек, одним из факторов, ассоциированных с улучшением этого показателя, возможно является не только снижение выраженности фиброза, но и воспалительной активности [27].

Терапия ПППД у наших пациентов не ухудшала функцию почечного трансплантата. СКФ до и после лечения составила $58,9 \pm 18,9$ мл/мин/1,73 м²

и $57,9 \pm 22,1$ мл/мин/1,73 м² соответственно ($p < 0,11$). Только у 2 больных более, чем через год после завершения ПВТ развилась тХПН вследствие прогрессирования мембрано-пролиферативного гломеруло-нефрита и обструктивной нефропатии, не имевших ассоциативной связи с лечением гепатита. Наши результаты не противоречат другим исследованиям, согласно которым ПВТ также не оказывала негативного влияния на почечную функцию [18, 20, 23]. Так, по данным Lubetzky M. и соавт. (2017), СКФ к моменту начала ПВТ и после ее окончания была сопоставима и составляла $64,2 \pm 16,5$ мл/мин/м² и $58,9 \pm 17,5$ мл/мин/1,73 м² соответственно ($p = 0,22$) [18]. У 2 пациентов в последующем, так же как и в нашем наблюдении, произошло снижение СКФ до уровня менее, чем 20 мл/мин/1,73 м². У 19,3% больных на фоне ПВТ или вскоре после ее окончания отмечалось нарастание суточной экскреции белка с мочой [18]. Как выяснилось, рост протеинурии наблюдался чаще у РПТ с исходным уровнем белка в моче более 0,5 г/сут. ($p < 0,001$). У наших больных подобной корреляции выявить не удалось, за время лечения величина протеинурии не менялась. В то же время, группой американских авторов на небольшом материале ($n = 19$) было продемонстрировано достоверное снижение протеинурии ($p = 0,01$) у 74% РПТ после ПВТ [28]. По мнению авторов, это могло быть вызвано элиминацией вируса, однако малая выборка больных и возможное влияние других факторов (гипертония, диабет, применение иАПФ и БРА и др.), не позволили выявить причинно-следственную связь между снижением протеинурии и ПВТ.

Особого внимания заслуживает наблюдавшееся на фоне ПВТ снижение уровня ИКН в крови, выявленное у 2/3 наших пациентов через $4,7 \pm 2,7$ недель лечения, что потребовало коррекции дозы препаратов. Это в равной мере относилось как к ЦиА, так и к Так. Полученные нами данные не противоречат другим авторам, согласно которым во время лечения повышение дозы ИКН требовалось почти 55% РПТ [20, 29, 30, 31].

Вместе с тем, не все исследователи в ходе ПВТ отмечали столь значимые изменения концентраций ИКН в крови [22]. Возможные причины колебаний показателей ЦиА и Так при доказанном отсутствии их взаимодействия с препаратами, составляющими SOF-содержащие режимы, остаются предметом дискуссии. Полагают, что одним из факторов, влияющих на динамику ИКН, может быть улучшение/восстановление функционального состояния печени. Однако нам не удалось выявить связь между степенью снижения клинической активности гепатита С и уровнем ИКН в крови ($p < 0,38$), также, как и корреляции уменьшением концентрации ИКН и величиной вирусной нагрузки ($p < 0,68$).

Снижение уровня гемоглобина в крови выявлялось у 8 из 10 наших пациентов, получавших совре-

менные ПППД в комбинации с рибавирином, что соответствует имеющимся литературным данным [32, 33]. Других серьезных нежелательных явлений в группе наблюдавшихся нами пациентов зафиксировано не было.

Таким образом, терапия ХГС с использованием ПППД у реципиентов почечного трансплантата приводит к быстрой элиминации вируса с нормализацией активности печеночных энзимов и повышает эластичность ее паренхимы. ПППД не оказывают негативного влияния на функцию почечного трансплантата, однако высокая вероятность снижения концентраций ИКН в процессе лечения требует тщательного мониторинга во избежание дисфункции почечного трансплантата.

Зубкин М.А. является оплачиваемым лектором компаний " Abbvie" и "MSD"

Остальные авторы не имеют конфликта интересов

M.L.Zubkin is a lecturer sponsored by Abbvie and MDS company

Other authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Meier-Kriesche H.U., Ojo A.O. et al. Hepatitis C antibody status and outcomes in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2001. 72(2): 241-244. PMID: 11477346.
2. Scott D.R., Wong J.K., Spicer T.S. et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation*. 2010. 90(11): 1165-1171. doi: 10.1097/TP.0b013e3181f92548.
3. Baid-Agrawal S., Pascual M., Moradpour D. et al. Hepatitis C Virus Infection and Kidney Transplantation in 2014: What's New? *Am J Transplant*. 2014. 14(10): 2206-2220. doi: org/10.1111/ajt.12835.
4. De Ledinghen V. and Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterologie Clin Bio*. 2008. 32: 58-67. doi: 10.1016/S0399-8320(08)73994-0.
5. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2018. 8(3): 91-165. doi:10.1016/j.kisu.2018.06.001.
6. Fabrizi F., Martin P., Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2001. 38(5): 919-934. PMID: 11684543.
7. Mitwalli A.H., Alam A., Al-Wakeel J. Al Suwaida K. et al. Effect of chronic viral hepatitis on graft survival in Saudi renal transplant patients. *Nephron Clin Pract*. 2006. 102(2): 72-80. doi: 10.1159/000089090.
8. Fabrizi F., Martin P., Dixit V. et al. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplantat*. 2005. 5(6): 1452-1461. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00864.x
9. Heo N.-Y., Mannalithara A., Kim D. et al. Long-term patient and graft survival of kidney transplant recipients with

hepatitis C virus infection in the United States. *Transplantation*. 2018. 102(3): 454-460. doi: 10.1097/TP.0000000000001953.

10. *Rostaing L., Alric L., Kamar N.* Use of direct-acting agents for hepatitis C virus-positive kidney transplant candidates and kidney transplant recipients. *Transplant International*. 2016. 29(12): 1257-1265. doi: 10.1111/tri.12870.

11. *Fabrizi F., Penatti F., Messa P. et al.* Treatment of hepatitis C after: a pooled analysis of observational studies. *J Med Virol* 2014. 86: 933-940. doi: 10.1002/jmv.23919.

12. *Terrault N.A., Adey D.B.* The kidney transplant recipient with hepatitis C infection: pre- and posttransplantation treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007. 2: 563-575. doi: 10.2215/CJN.02930806.

13. *Sawinski D., Kaur N., Ajeti A. et al.* Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting Antiviral AGENTS. *Am J Transplant*. 2016. 16: 1588-1595. doi: 10.1111/ajt.13620.

14. *Corson M., Moch A., Saab S.* Hepatitis C Virus Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease and in Kidney Transplant Recipients. *Gastroenterology & Hepatology*. 2018. 14(5): 280-285. PMID: 29991935.

15. *Fabrizi F., Lunghi G., Dixit V. et al.* Meta-analysis: Antiviral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006. 24: 1413-1422. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03151.x.

16. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2018. 69(2): 461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.

17. *Sabbatini M., Capuano I., Camera S., et al.* Eradication of HCV in renal transplant recipients and its effects on quality of life. *Biomed Res Int*. 2018. 8953581. doi: 10.1155/2018/8953581. eCollection 2018.

18. *Lubetzky M., Chum S., Joelson A. et al.* Safety and efficacy of treatment of hepatitis C in Kidney transplant recipients with directly acting antiviral agents. *Transplantation*. 2017. 101(7): 1704-1710. doi: 10.1097/TP.0000000000001618.

19. *Kamar N., Marion O., Rostaing L. et al.* Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplantation*. 2016. 16: 1474-1479. doi: 10.1111/ajt.13518.

20. *Fernández I., Muñoz-Gómez R., Pascasio J.M.* Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis. *J Hepatol*. 2017. 66(4): 718-723. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.020.

21. *Duerr M., Schrezenmeier E.V., Lehner L.J. et al.* Bergfeld L., Glander P., Garcia S. R. M., Althoff C.E., Sack I., Brake-meier S., Eckardt K-U, Budde K. and Halleck F. A prospective study of daclatasvir and sofosbuvir in chronic HCV-infected kidney transplant recipients. *BMC Nephrology*. 2019. 20: 36. doi.org/10.1186/s12882-019-1218-0.

22. *Lin M.V., Sise M.E., Pavlakis M. et al.* Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus Infection. *PLoS One*. 2016. 11(7): e0158431. doi:10.1371/journal.pone.0158431.

23. *Gupta G., Kang L., Yu J.W.* Long-term outcomes and transmission rates in hepatitis C donor virus-positive to hepa-

titis C virus-negative kidney transplant recipients: Analysis of virus-positive donor to hepatitis C virus-negative kidney transplant recipients: Analysis of United States national data. *Clinical Transplantation*. 2017. 31(10): e13055. doi: 10.1111/ctr.13055.

24. *Xue Y., Zhang L-X., Wang L. et al.* Efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir in treatment of kidney transplantation recipients with hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2017. 23(32): 5969-5976. doi: 10.3748/wjg.v23.i32.5969.

25. *Suna N., Etik D.O., Ocal S. et al.* Efficacy and tolerability of direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2018. 102(7): 909. doi:10.1097/01.tp.0000544017.39900.ba

26. *Colombo M., Agbemo A., Liu H. et al.* Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017. 166(2): 109-117. doi: 10.7326/M16-1205.

27. *Persico M., Rosato V., Aglitti A. et al.* Sustained virological response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis. *Antiviral Therapy*. 2017. 23(2): 129-138. doi: 10.3851/IMP3186.

28. *Goetsch M.R., Tambane A., Varsbney M. et al.* Direct-acting antivirals in kidney transplant patients: successful hepatitis C treatment and short-term reduction in urinary protein/creatinine ratios. *Pathog Immun*. 2017. 2(3): 366-375. doi: 10.20411/pai.v2i3.211.

29. *Gonzalez-Corvillo C., Millan J.C.R., Reig J., Alonso A. et al.* Hepatitis C Virus Infection in Kidney Transplant Recipients: Final Results from a Spanish Multicenter Study. *Transplantation*. 2018. 102: 165. doi: 10.1097/01.tp.0000542799.06175.

30. *Fabrizi F., Donato FM, Messa P.* [Novel antiviral agents for the treatment of HCV among renal transplant recipients]. *G Ital Nefrol*. 2017. 34(4): 35-50. Review. Italian. PMID: 28762681.

31. *Eisenberger U., Guberina H., Willuweit K., Bienholz A., Kribben A., Gerken G., Witzke O. and Herzog K.* Successful Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and Ledipasvir in Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 May;101(5):980-986. doi: 10.1097/TP.0000000000001414.

32. *Sharma S., Mukherjee D., Nair R.K. et al.* Role of direct antiviral agents in treatment of chronic hepatitis C infection in renal transplant recipients. *J Transplant*. 2018: 7579689. doi: 10.1155/2018/7579689.

33. *Taneja S., Duseja A., De A., Kumar V. et al.* Successful treatment of chronic hepatitis C infection with directly acting antivirals in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*. 2018. 23(9): 876-882. doi: 10.1111/nep.13109.

Дата получения статьи: 17.04.2019

Дата принятия к печати: 04.06.2019

Submitted: 17.04.2019

Accepted: 04.06.2019